

554096

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004年11月4日 (04.11.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/094424 A1

(51) 国際特許分類: C07D 471/10, A61K 31/499, A61P 11/06, 13/12, 1/16, 19/02, 11/02, 27/02, 1/04, 37/02, 17/06, 31/18, 37/08, 9/10, 11/00, 35/04, 3/10

つくば市 和台17番地2 小野薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005610

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE,Kunihisa); 〒103-0013 東京都 中央区 日本橋人形町2丁目14番6号 セルバ人形町6階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2004年4月20日 (20.04.2004)

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ: 特願2003-116235 2003年4月21日 (21.04.2003) JP

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

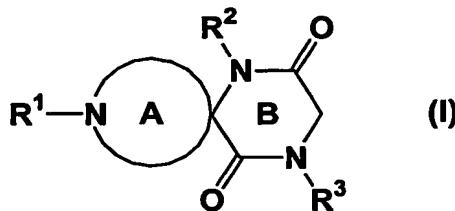
(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町2丁目1番5号 Osaka (JP).

添付公開書類:  
— 國際調査報告書(72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 西澤 玲奈 (NISHIZAWA,Rena) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 高岡 義和 (TAKAOKA,Yoshikazu) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 柴山 史朗 (SHIBAYAMA,Shiro) [JP/JP]; 〒300-4247 茨城県

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: 含窒素複素環化合物およびその用途



syndrome, etc.), allergic diseases (atopic dermatitis, urticaria, allergic bronchopulmonary aspergillosis, allergic eosinophilic gastroenteritis, etc.), inhibiting ischemic reperfusion injury, acute respiratory distress, shock accompanying bacterial infection, diabetes, cancer metastasis and so on.

(57) Abstract: Medicinal compositions containing compounds represented by the following general formula (I): wherein each symbol is as defined in the description; salts thereof, solvates thereof or prodrugs thereof as the active ingredient. The compounds represented by the general formula (I) are useful in preventing and/or treating various inflammatory diseases (asthma, nephritis, nephropathy, hepatitis, arthritis, rheumatoid arthritis, rhinitis, conjunctivitis, ulcerative colitis, etc.), immune diseases (treatment for autoimmune diseases, rejection in transplanted organ, immune suppression, psoriasis, multiple sclerosis, etc.), infection with human immunodeficiency virus (acquired immune deficiency

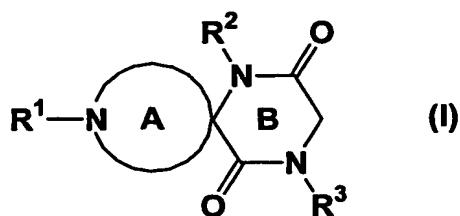
[続葉有]

WO 2004/094424 A1



(57) 要約:

一般式 (I)



(式中、すべての記号は明細書に記載の通り。) で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

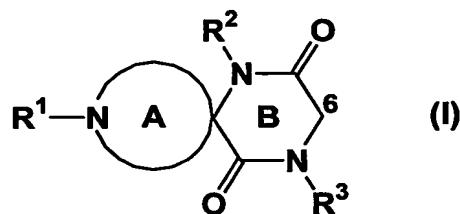
一般式 (I) で示される化合物は、各種炎症性疾患（喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等）、免疫疾患（自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症等）、ヒト免疫不全ウィルス感染症（後天性免疫不全症候群等）、アレルギー疾患（アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等）、虚血再灌流傷害の抑制、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、または癌転移等の予防および/または治療に有用である。

## 明細書

## 含窒素複素環化合物およびその用途

## 5 技術分野

本発明は、(1) 一般式 (I)



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、および

10 (2) 一般式 (I) で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物に関する。

## 背景技術

ケモカインは、内因性の白血球走化性、活性化作用を有し、ヘパリン結合性の強い、塩基性蛋白質として知られている。現在では、ケモカインは、炎症、免疫反応時の特異的白血球の浸潤を制御するのみならず、発生、生理的条件下でのリンパ球のホーミング、血球前駆細胞、体細胞の移動にも関わると考えられている。

20 血球細胞は種々のサイトカインによって、その分化、増殖、細胞死が制御されている。生体内において炎症は局所的にみられ、リンパ球の分化、成熟等はある特定の部位で行なわれている。すなわち、必要とされる種々の細胞が、ある特定の部位に移動し、集積して、一連の炎症、免疫反応が起こる。従って、細胞の分化、増殖、死に加えて、細胞の移動も免疫系にとって必要

不可欠な現象である。

生体内での血球細胞の移動は、まず、発生過程において、A GM (aorta gonad mesonephros) 領域に始まる造血が胎児肝を経て、骨髓での永久造血へと移行することから始まる。更に、胎児肝、骨髓から胸腺へと、T 細胞、胸腺樹状細胞の前駆細胞が移動し、胸腺環境下で細胞分化する。5 クローン選択を受けた T 細胞は、二次リンパ組織へ移動し、末梢における免疫反応に関与する。抗原を捕らえて、活性化、分化した皮膚のランゲルハンス細胞は、局所リンパ節の T 細胞領域に移動し、樹状突起細胞としてナイーブ T 細胞を活性化する。メモリー T 細胞はリンパ管、血管を経て、再びリンパ節にホーミングする。また、B 細胞、腸管上皮内 T 細胞、 $\gamma\delta$  T 細胞、NKT 細胞、樹状細胞は、骨髓より胸腺を経ずに移動、分化し、免疫反応に関与する。10

ケモカインは、このような種々の細胞の移動に深く関与している。例えば、M I P 3  $\beta$  (macrophage inflammatory protein 3 $\beta$ ) 、S L C (secondary lymphoid tissue chemokine) とその受容体である C C R 7 は、抗原を捕らえた成熟樹状細胞が、ナイーブ T 細胞およびメモリー T 細胞と効率良く出会うために、これらの細胞の局所リンパ組織への移動、ホーミングにおいて重要な働きをしている。S L C の発現に欠損がある P L T マウスの二次リンパ節には、抗原特異的な免疫反応を司るために必要な T 細胞、並びに樹状細胞がほとんど観察されない (J. Exp. Med., 189(3), 451 (1999)) 。

20 M D C (macrophage - derived chemokine) 、T A R C (thymus and activation - regulated chemokine) とその受容体である C C R 4 は、T h 2 細胞の関わる免疫、炎症反応において、T h 2 細胞の局所への移動に重要な働きをしている。ラット劇症肝炎モデル (P.acnes + L P S) において、抗 T A R C 抗体は、血中 A L T 量の上昇、および肝臓中 T N F  $\alpha$  、F a s L の発現量の上昇を抑制し、更にラット致死率を改善した (J. Clin. Invest., 102, 1933 (1998)) 。また、マウス O V A 誘発気道過敏性モデルにおいて、抗 M D C 抗体は肺間質に集積

する好酸球数を減らし、気道過敏性を抑制した (J. Immunology, 163, 403 (1999))。

5 MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) とその受容体であるCCR  
2は、マクロファージの炎症部位への浸潤に関与している。抗MCP-1抗体は、ラット抗Thy 1.1 抗体腎炎モデルにおいて、糸球体への単球、マ  
クロファージの浸潤に対する抑制効果を示した (Kidney Int., 51, 770 (1997))。

10 このように、ケモカイン受容体は、種々の特異的な細胞において、ある特  
定した時期に発現し、そのエフェクター細胞がケモカインの產生される個所  
に集積するというメカニズムを通じて、炎症、免疫反応の制御に大きく関与  
している。

ヒト免疫不全ウィルス (以下、HIVと略する。) 感染によって引き起こ  
される後天性免疫不全症候群 (エイズ (AIDS) と呼ばれている。) は、  
近年最もその治療法を切望されている疾患の一つである。主要な標的細胞で  
あるCD4陽性細胞にHIVの感染が一度成立すると、HIVは患者の体内  
15 で増殖をくり返し、やがては免疫機能を司るT細胞を壊滅的に破壊する。こ  
の過程で徐々に免疫機能が低下し、発熱、下痢、リンパ節の腫脹等の様々な  
免疫不全状態を示すようになり、カリニ肺炎等の種々の日和見感染症を併発  
し易くなる。このような状態がエイズの発症であり、カボジ肉腫等の悪性腫  
瘍を誘発し、重篤化することはよく知られている。

20 現在エイズに対する各種の予防、治療方法としては、例えば、(1) 逆転  
写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤の投与によるHIVの増殖抑制、(2)  
免疫賦活作用のある薬物の投与による日和見感染症の予防、緩和等が試みら  
れている。

25 HIVは、免疫系の中核を司るヘルパーT細胞に主に感染する。その際、  
T細胞の膜上に発現している膜蛋白CD4を利用することは、1985年より知  
られている (Cell, 52, 631 (1985))。CD4分子は433個のアミノ酸残基か

らなり、成熟ヘルパーT細胞以外にマクロファージ、一部のB細胞、血管内皮細胞、皮膚組織のランゲルハンス細胞、リンパ組織にある樹状細胞、中枢神経系のグリア細胞等で発現が見られる。しかし、CD4分子のみではHIVの感染が成立しないことが明らかになるにつれて、HIVが細胞に感染する際にかかわるCD4分子以外の因子の存在の可能性が示唆されるようになった。

1996年になって、CD4分子以外のHIV感染にかかわる因子としてフージン (Fusin) という細胞膜蛋白が同定された (Science, 272, 872 (1996))。このFusin分子は、ストローマ細胞由来因子-1 (Stromal Derived Factor-1 : SDF-1と略する。) の受容体 (すなわち、CXCR4である。) であることが証明された。更に、インビトロでSDF-1が、T細胞指向性 (X4) HIVの感染を特異的に抑制することも証明された (Nature, 382, 829 (1996)、Nature, 382, 833 (1996))。すなわち、SDF-1がHIVより先にCXCR4に結合することによって、HIVが細胞に感染するための足掛かりを奪い、HIVの感染が阻害されたと考えられる。

また同じ頃、別のケモカイン受容体であり、RANTES、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ の受容体であるCCR5も、マクロファージ指向性 (R5) HIVが感染する際に利用されることが発見された (Science, 272, 1955 (1996))。

従って、HIVとCXCR4やCCR5を奪い合うことのできるもの、あるいはHIVウィルスに結合し、ウィルスがCXCR4やCCR5に結合できない状態にさせるものは、HIV感染阻害剤となり得るはずである。また当初、HIV感染阻害剤として発見された低分子化合物が、実はCXCR4のアンタゴニストであることが示された例もある (Nature Medicine, 4, 72 (1998))。

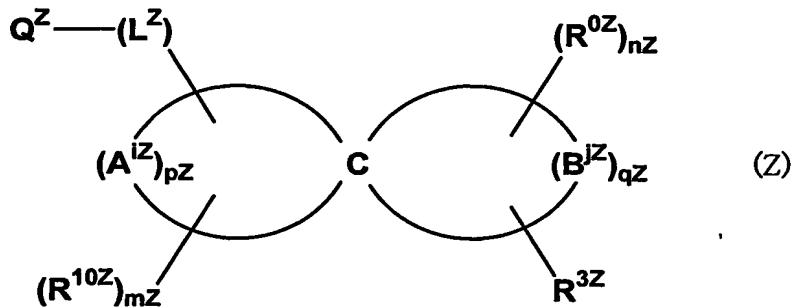
従って、HIVとCCR5を奪い合うことのできるもの、あるいはHIVウィルスに結合し、ウィルスがCCR5に結合できない状態にさせるものは、

HIV感染阻害剤となり得るはずである。

以上のことから、ケモカインレセプターは、各種炎症性疾患、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の免疫疾患、またはHIV感染に深く関与していると考えられる。例えば、喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、

5 鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症、ヒト免疫不全ウィルス感染（後天性免疫不全症候群等）、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、または癌転移等に関与していると考えられる。

10 一般式 (Z)



(式中、 $A^{iZ}$ および $B^{jZ}$ はそれぞれ別個に炭素、窒素、酸素、または硫黄から選ばれ（ただし、 $A^{iZ}$ の少なくとも1個の原子は炭素であり、かつ少なくとも1個の $B^{jZ}$ は炭素である。）；

15  $A^{iZ}$ および $B^{jZ}$ によって形成されるスピロ二環は、それぞれ場合によって部分的に不飽和であってもよく、

$pZ$ および $qZ$ はそれぞれ別個に2から6までの数であり、

$mZ$ は0から $pZ$ までの数であり、

$R^{10Z}$ は同じかまたは異なっており、水素、アルキル、ハロ置換アルキル、ア

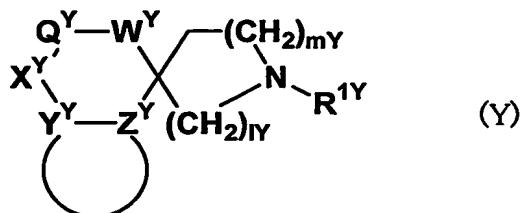
20 ルケニル、アルキニル、シクロアルキル、=O、=S等からそれぞれ別個に選ばれる非干渉性置換基であり、

$n$   $Z$  は 0 から  $q$   $Z$  までの数であり、

$R^0 Z$  は同じかまたは異なっており、水素、アルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、=O、=S 等からそれぞれ別個に選ばれる非干渉性置換基であり、

5  $- (L^2)$   $-$  は結合であるか、または炭素、窒素、硫黄および酸素から選ばれる 1 個から 10 個の原子からなる二価の置換もしくは非置換鎖であり、  
 $Q^2$  は 1 個または 2 個以上の塩基性ラジカルを含む塩基性基であり、かつ  
 $R^3 Z$  は 1 個または 2 個以上の酸性ラジカルを含む酸性基である。) で示される化合物が血小板凝集抑制に有用である旨の報告がある (WO97/11940 号参考照。)。

また、一般式 (Y)



(式中、 $mY$  または  $lY$  は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4、または 5 を表わし、

15  $R^{1Y}$  は、水素原子、C 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基、C 2～8 アルキニル基等を表わし、

$W^Y$  は、単結合、C 1～3 アルキル基、オキソ等で置換した C 1～3 アルキル基等を表わし、

$Q^Y$  は、 $-NR^2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または  $-SO_2-$  を表わ

20 し、

$X^Y$  は、単結合、C 1～3 アルキル基、オキソ等で置換した C 1～3 アルキル基等を表わし、

$Y^Y-Z^Y$  環は、フェニル、ナフチル、ヘテロアリールを表わす。

ただし、各記号の定義は、一部を抜粋したものである。) で示される化合物がケモカイン受容体モジュレーターとして有用である旨の報告がある (WO98/25605 号参照。)。

一方、トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシド、またはそれらの非毒性塩が、ケモカイン/ケモカイン受容体 (CCR) の作用を制御することにより、各種炎症性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー疾患 (アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等) 、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害の抑制、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移、後天性免疫不全症候群の予防および/または治療として有用であることが報告されている (WO01/40227 号参照。)。

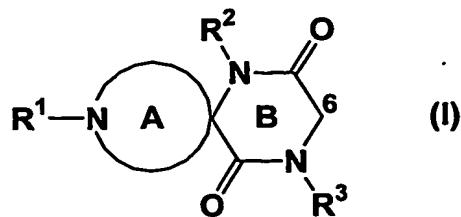
## 15 発明の開示

本発明の目的は、ヒト免疫不全ウィルス感染等の予防および治療剤として有用な、ケモカインレセプターに対してケモカインに拮抗する化合物を提供することにある。

本発明者らは、ケモカインに拮抗する化合物を見出すべく鋭意検討を重ねた結果、一般式 (I) で示される本発明化合物がこの目的にかなうことを見出し、本発明を完成した。とりわけ、本発明化合物はCCR5受容体拮抗剤として好適である。

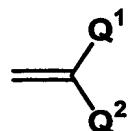
すなわち、本発明は、

### 1. 一般式 (I)



(式中、環Aは置換基を有していてもよい3～15員含窒素单環、二環、または三環式複素環を表わし、

環Bは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい環状基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、または



(式中、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい環状基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基を表わす。)を6位に有していてもよく、

R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わし、

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい環状基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、または置換されていてもよいカルバモイル基を表わす。

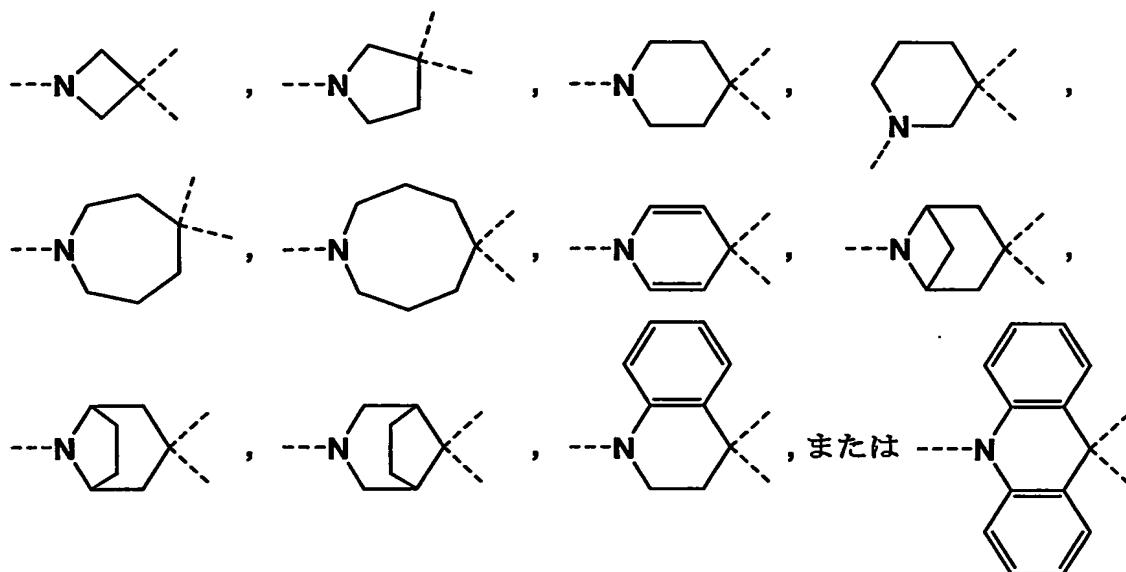
ただし、環Aが  の場合、環AはR<sup>1</sup>以外に置換基を有するものとする。)

20 で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロド

ラック、

2. 環Aが置換基を有していてもよい4～8員含窒素单環式複素環または9～15員含窒素二環もしくは三環式複素環である前記1記載の化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

5. 環Aが



(ただし、環Aが の場合、環AはR<sup>1</sup>以外に置換基を有する

10 ものとする。) である前記1記載の化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

4. R<sup>1</sup>が置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基である前記1記載の化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

5. 環Bが置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を有する前記1記載の化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

6. R<sup>3</sup>が水素原子である前記1記載の化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

7. 前記1記載の化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有してなる医薬組成物、

8. ケモカインレセプター拮抗剤である前記 7 記載の医薬組成物、
9. ケモカインレセプターが CCR 5 である前記 8 記載の医薬組成物、
10. CCR 5 介在性疾患の予防および／または治療剤である前記 7 記載の医薬組成物、

5 11. ヒト免疫不全ウィルス感染の予防および／または治療剤である前記 7 記載の医薬組成物、

12. 後天性免疫不全症候群の予防および／または治療剤である前記 7 記載の医薬組成物、

13. 移植臓器拒絶反応の予防および／または治療剤である前記 7 記載の医

10 薬組成物、

14. 前記 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、CCR 2 拮抗剤、CCR 3 拮抗剤、CCR 4 拮抗剤、CXCR 4 拮抗剤、フェージョン阻害剤、HIV インテグラーゼ阻害剤、HIV-1 の表面抗原に対する抗体、および HIV-1 のワクチンから選択される 1 種または 2 種以上の剤とを組み合わせてなる医薬、

15 15. 前記 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における CCR 5 介在性疾患の予防および／または治療方法、

20 16. 前記 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における免疫不全ウィルス感染の治療および／または予防方法、

25 17. CCR 5 介在性疾患の予防および／または治療剤を製造するための、前記 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和

物、またはそれらのプロドラッグの使用、および

18. ヒト免疫不全ウイルス感染の予防および/または治療剤を製造するための前記1記載の一般式(I)で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用に関する。

5 本明細書中、R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては「直鎖状または分枝状のC1～18炭化水素基」が挙げられ、「直鎖状または分枝状のC1～18炭化水素基」としては、例えば、C1～18アルキル基、C2～18アルケニル基、C2～18アルキニル基等が挙げられる。ここで、C1～18アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘptaデシル、オクタデシル基およびこれらの異性体基等が挙げられ、C2～18アルケニル基としては、例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘptaデセニル、オクタデセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘptaジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル、ウンデカジエニル、ドデカジエニル、トリデカジエニル、テトラデカジエニル、ペンタデカジエニル、ヘキサデカジエニル、ヘptaデカジエニル、オクタデカジエニル、ノナトリエニル、デカトリエニル、ウンデカトリエニル、ドデカトリエニル、トリデカトリエニル、テトラデカトリエニル、ペンタデカトリエニル、ヘキサデカトリエニル、ヘptaデカトリエニル、オクタデカトリエニル基およびこれらの異性体基等が挙げられ、C2～18アルキニル基としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブ

チニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシニル、オクタデシニル、ブタジニル、ペンタジニル、ヘキサジニル、ヘプタジニル、オクタジニル、  
 5 ノナジニル、デカジニル、ウンデカジニル、ドデカジニル、トリデカジニル、テトラデカジニル、ペンタデカジニル、ヘキサデカジニル、ヘプタトリイニル、ヘプタ  
 10 トリイニル、オクタトリイニル、ノナトリイニル、デカトリイニル、ウンデカトリイニル、ドデカトリイニル、トリデカトリイニル、テトラデカトリイニル、ペンタデカトリイニル、ヘキサデカトリイニル、ヘプタデカトリイニル、オクタデカトリイニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

$R^1$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、好ましくは、C1～10の脂肪族炭化水素基であり、より好ましくはC1～6のアルキル基、C2～6のアルケニル基であり、特に好ましくは、C1～6のアルキル基である。とりわけ、メチルまたはエチル基が好ましい。

本明細書中、 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、例えば下記の第一群から選択される置換基、第二群から選択される置換基、または置換基を有していてもよい環状基等が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

<第一群>

(1)ハロゲン原子（例えは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素原子）、(2)ニトロ基、(3)トリフルオロメチル基、(4)トリフルオロメトキシ基、(5)シアノ基、(6)オキソ基

25 <第二群>

(1) $-SR^a$ 、(2) $-SO_2R^a$ 、(3) $-SO_2NR^bR^{b'}$ 、(4) $-S(O)R^a$ 、(5) $-$

OR<sup>a</sup>、(6)—OCOR<sup>a</sup>、(7)—NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>’、(8)—NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>’、(9)—NR<sup>a</sup> COR<sup>a</sup>’、(10)—NR<sup>a</sup>COOR<sup>a</sup>’、(11)—NR<sup>a</sup>CONR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>’、(12)—N(SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、(13)—COR<sup>a</sup>、(14)—COOR<sup>a</sup>、(15)—CONR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>’、(16)—CONR<sup>a</sup>COR<sup>a</sup>’、(17)—COCOOR<sup>a</sup>、(18)—B(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>

5 [基中、R<sup>a</sup>、R<sup>a</sup>’、R<sup>b</sup>およびR<sup>b</sup>’はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい環状基(環1)、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わすか、R<sup>b</sup>とR<sup>b</sup>’は隣接する窒素原子と一緒にになって、(1)—C2～6アルキレン(例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペントメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体基等)、  
10 (2)—(C2～6アルキレン)—O—(C2～6アルキレン)—、(3)—(C2～6アルキレン)—S—(C2～6アルキレン)—、(4)—(C2～6アルキレン)—NR<sup>N1</sup>—(C2～6アルキレン)—(基中、R<sup>N1</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよい環状基(環1)、または「置換基を有していてもよい環状基(環1)」によって置換されていてもよいC1～8アルキル基を表  
15 わす。)を表わす。]

ここで、R<sup>a</sup>、R<sup>a</sup>’、R<sup>b</sup>、R<sup>b</sup>’で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」が挙げられ、「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」としては、例えば、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基等が挙げられる。前記C1～8アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec—ブチル、tert—ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体基等が挙げられ、C2～8アルケニル基としては、例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、  
20 ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル基およ  
25 ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタトリエニル基およ

びこれらの異性体基等が挙げられ、C 2～8アルキニル基としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ブタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

R<sup>a</sup>、R<sup>a'</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>b'</sup>で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、置換基を有していてもよい環状基（環1）、下記第三群から選択される置換基が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

10 <第三群>

(1)ハロゲン原子、(2)－OR<sup>c</sup>、(3)－SR<sup>c</sup>、(4)－NR<sup>d</sup>R<sup>d'</sup>、(5)－COOR<sup>c</sup>、(6)－CONR<sup>d</sup>R<sup>d'</sup>、(7)－NR<sup>c</sup>COR<sup>c'</sup>、(8)－NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c'</sup>、(9)－N(SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、(10)－SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、(11)－SO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f'</sup>、

(基中、R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>d'</sup>は、前記R<sup>a</sup>、R<sup>a'</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>b'</sup>と同じ意味を表わす。ただし、R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>d'</sup>は、本群（第三群）から選択される置換基によって置換された脂肪族炭化水素基を表わさないものとする。)

本明細書中、R<sup>a</sup>、R<sup>a'</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>b'</sup>、R<sup>N1</sup>で示される「置換基を有していてもよい環状基（環1）」、およびR<sup>a</sup>、R<sup>a'</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>b'</sup>で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としての「置換基を有していてもよい環状基（環1）」、さらにはR<sup>N1</sup>で示される「置換基を有していてもよい環状基（環1）」によって置換されていてもよいC1～8アルキル基」における「置換基を有していてもよい環状基（環1）」はすべて同じ意味を表わし、前記「置換基を有していてもよい環状基（環1）」における「環状基」としては、例えば炭素環、および複素環等が挙げられる。

25 前記炭素環としては、例えば一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環、または三環式炭素環アリール等が挙げられる。前記「一

部または全部が飽和されていてもよい C<sub>3</sub>～15 の単環、二環、または三環式炭素環アリール」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリド 5 デカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーキドロペンタレン、アズレン、パーキドロアズレン、インデン、パーキドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テ 10 トライドロナフタレン、パーキドロナフタレン、ヘプタレン、パーキドロヘプタレン、ビフェニレン、*α*-インダセン、*β*-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラゼン等が挙げられる。また、前記「一部または全部が飽和されていてもよい C<sub>3</sub>～15 の単環、二環、または三環式炭素環アリール」にはスピロ結合した二環式炭素環、および架橋した二環式炭素環も含まれ、例えばスピロ [4. 15 4] ノナン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-エン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプター-2-エン、ビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ビシクロ [2. 2. 2] オクター-2 20 一エン、アダマンタン、ノルアダマンタン等が挙げられる。

一方、前記複素環としては、例えば 1～4 個の窒素原子、1～3 個の酸素原子および／または 1～3 個の硫黄原子を含む 3～15 員の単環、二環、または三環式複素環アリール、その一部または全部が飽和されている複素環、スピロ結合した三環式複素環および架橋した三環式複素環等が挙げられる。 25 前記「1～4 個の窒素原子、1～3 個の酸素原子および／または 1～3 個の硫黄原子を含む 3～15 員の単環、二環、または三環式複素環アリール」と

しては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チアイン(チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、  
5 フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、  
10 シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサアゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、アクリジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン  
15 等が挙げられる。また、前記「1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および/または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環、または三環式(縮合またはスピロ)複素環」のうち、一部または全部飽和されているものとしては、例えばピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトロヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーキドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーキドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーキドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テ  
20 トライドロジアゼピン、パーキドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、  
25

テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアゾール、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロオキサアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ペーヒドロオキサアゼピン、ペーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアアゼピン、  
10 テトラヒドロチアジアゼピン、ペーヒドロチアアゼピン、ペーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、ペーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、ペーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、ペーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、  
15 ジヒドロインダゾール、ペーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ペーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ペーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ペーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ペーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、  
20 テトラヒドロキノキサリン、ペーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ペーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ペーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ペーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ペーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ペーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、ペーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、ペー

ヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーキドロジベンゾフラン、パーキドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキサン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、2, 4, 6-トリオキサスピロ [ビシクロ [3. 3. 0] オクタン-3, 1'-シクロヘキサン]、1, 3-ジオキソラノ [4, 5-g] クロメン、2-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン等が挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい環状基（環1）」の「環状基」としては好ましくは、5～10員の単環または二環式の環状基であり、より好ましくは、ベンゼン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、チオフェン、ピラゾール、イソチアゾール、チアゾール、イミダゾール、フラン、ジヒドロピラゾール、キノリン、ベンゾジオキサン、ジオキサインダン、ベンゾフラン、ピリジンであり、特に好ましくは、ベンゼン、ピリジン、ピラゾールである。

前記「置換基を有していてもよい環状基（環1）」における「置換基」としては、例えば置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい環状基（環2）、前記第一群から選択される置換基、下記第四群から選択される置換基等が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。ここで、「置換基」としての「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は前記「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」と同じ意味を表わし、該「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、置換基を有していてもよい環状基（環2）、前記第一群から選択される置換基、下記第四群から選択される置換基等が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

＜第四群＞

(1)  $-\text{SR}^e$ 、(2)  $-\text{SO}_2\text{R}^e$ 、(3)  $-\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^f$ 、(4)  $-\text{S(O)R}^e$ 、(5)  $-\text{OR}^e$ 、(6)  $-\text{OCOR}^e$ 、(7)  $-\text{NR}^e\text{SO}_2\text{R}^e$ 、(8)  $-\text{NR}^f\text{R}^f$ 、(9)  $-\text{NR}^e\text{COR}^e$ 、(10)  $-\text{NR}^e\text{COOR}^e$ 、(11)  $-\text{NR}^e\text{CONR}^f\text{R}^f$ 、(12)  $-\text{N}(\text{S}\text{O}_2\text{R}^e)_2$ 、(13)  $-\text{COR}^e$ 、(14)  $-\text{COOR}^e$ 、(15)  $-\text{CONR}^f\text{R}^f$ 、(16)  $-\text{CONR}^e\text{COR}^e$ 、(17)  $-\text{COCOOR}^e$ 、(18)  $-\text{B}(\text{OR}^e)_2$

5 [基中、 $\text{R}^e$ 、 $\text{R}^e$ 、 $\text{R}^f$ および $\text{R}^f$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい環状基（環2）、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わすか、 $\text{R}^f$ と $\text{R}^f$ は隣接する窒素原子と一緒にになって、(1)  $-\text{C}_2\sim 6$ アルキレン-、(2)  $-(\text{C}_2\sim 6\text{アルキレン})-\text{O}-(\text{C}_2\sim 6\text{アルキ}$   
10 レン)-、(3)  $-(\text{C}_2\sim 6\text{アルキレン})-\text{S}-(\text{C}_2\sim 6\text{アルキレン})-$ 、  
(4)  $-(\text{C}_2\sim 6\text{アルキレン})-\text{NR}^{N2}-(\text{C}_2\sim 6\text{アルキレン})-$  (基中、  
 $\text{R}^{N2}$ は、水素原子、フェニル基、またはフェニル基によって置換されていてもよい $\text{C}_1\sim 8$ アルキル基を表わす。) を表わす。]

ここで、 $\text{R}^e$ 、 $\text{R}^e$ 、 $\text{R}^f$ 、 $\text{R}^f$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は、前記「直鎖状または分枝状の $\text{C}_1\sim 8$ 炭化水素基」と同じ意味を表わし、 $\text{R}^e$ 、 $\text{R}^e$ 、 $\text{R}^f$ 、 $\text{R}^f$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、置換基を有していてもよい環状基（環2）、下記第五群から選択される置換基が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～5個置換していくよい。

<第五群>

(1)ハロゲン原子、(2)  $-\text{OR}^g$ 、(3)  $-\text{SR}^g$ 、(4)  $-\text{NR}^h\text{R}^h$ 、(5)  $-\text{COOR}^g$ 、  
(6)  $-\text{CONR}^h\text{R}^h$ 、(7)  $-\text{NR}^g\text{COR}^g$ 、(8)  $-\text{NR}^g\text{SO}_2\text{R}^g$ 、(9)  $-\text{N}(\text{S}\text{O}_2\text{R}^g)_2$

25 (基中、 $\text{R}^g$ 、 $\text{R}^g$ 、 $\text{R}^h$ 、 $\text{R}^h$ は、前記 $\text{R}^e$ 、 $\text{R}^e$ 、 $\text{R}^f$ 、 $\text{R}^f$ と同じ意味を表わす。ただし、 $\text{R}^g$ 、 $\text{R}^g$ 、 $\text{R}^h$ 、 $\text{R}^h$ は、本群（第五群）から選択される

置換基によって置換された脂肪族炭化水素基を表わさないものとする。)

本明細書中、「置換基を有していてもよい環状基（環1）」における「置換基」としての「置換基を有していてもよい環状基（環2）」、R<sup>a</sup>、R<sup>a'</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>b'</sup>で示される「置換基を有していてもよい環状基（環2）」、および5 R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>d'</sup>で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としての「置換基を有していてもよい環状基（環2）」は同じ意味を表わし、前記「置換基を有していてもよい環状基（環2）」における「環状基」は、前記R<sup>a</sup>、R<sup>a'</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>b'</sup>、R<sup>N1</sup>で示される「置換基を有していてもよい環状基（環1）」における「環状基」と同じ意味を表10 わす。

前記「置換基を有していてもよい環状基（環2）」における「置換基」としては、例えば置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環もしくは複素環、前記第一群から選択される置換基、または下記第六群から選択される置換基等が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。ここで、「置換基」としての「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は前記「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」と同じ意味を表わし、該「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環もしく15 は複素環、前記第一群から選択される置換基、下記第六群から選択される置換基等が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

<第六群>

(1)－SR<sup>i</sup>、(2)－SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>、(3)－SO<sub>2</sub>NR<sup>j</sup>R<sup>j'</sup>、(4)－S(O)R<sup>i</sup>、(5)－OR<sup>i</sup>、(6)－OCOR<sup>i</sup>、(7)－NR<sup>i</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>i'</sup>、(8)－NR<sup>j</sup>R<sup>j'</sup>、(9)－NR<sup>i</sup>25 COR<sup>i'</sup>、(10)－NR<sup>i</sup>COOR<sup>i'</sup>、(11)－NR<sup>i</sup>CONR<sup>j</sup>R<sup>j'</sup>、(12)－N(SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>、(13)－COR<sup>i</sup>、(14)－COOR<sup>i</sup>、(15)－CONR<sup>j</sup>R<sup>j'</sup>、(16)－

$\text{CONR}^i\text{COR}^{i'}$ 、(17)- $\text{COCOOR}^i$ 、(18)- $\text{B}(\text{OR}^i)_2$

[基中、 $\text{R}^i$ 、 $\text{R}^{i'}$ 、 $\text{R}^j$ および $\text{R}^{j'}$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環もしくは複素環、置換基を有して

いてもよい脂肪族炭化水素基を表わすか、 $\text{R}^j$ と $\text{R}^{j'}$ は隣接する窒素原子と一緒にになって、(1)-C 2～6アルキレン-（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体基等）、(2)- (C 2～6アルキレン)-O- (C 2～6アルキレン)-、(3)- (C 2～6アルキレン)-S- (C 2～6アルキレン)-、(4)- (C 2～6アルキレン)-NR<sup>N2</sup>- (C 2～6アルキレン)-（基中、

10  $\text{R}^{N2}$ は前記と同じ意味を表わす。）を表わす。]

ここで、 $\text{R}^i$ 、 $\text{R}^{i'}$ 、 $\text{R}^j$ 、 $\text{R}^{j'}$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は、前記「直鎖状または分枝状のC 1～8炭化水素基」と同じ意味を表わし、 $\text{R}^i$ 、 $\text{R}^{i'}$ 、 $\text{R}^j$ 、 $\text{R}^{j'}$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環もしくは複素環、下記第七群から選択される置換基が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～5個置換してもよい。

<第七群>

(1)ハロゲン原子、(2)-OR<sup>k</sup>、(3)-SR<sup>k</sup>、(4)-NR<sup>m</sup>R<sup>m'</sup>、(5)-COOR<sup>k</sup>、

20 (6)-CONR<sup>m</sup>R<sup>m'</sup>、(7)-NR<sup>k</sup>COR<sup>k'</sup>、(8)-NR<sup>k</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>k'</sup>、(9)-N(SO<sub>2</sub>R<sup>k</sup>)<sub>2</sub>

(基中、 $\text{R}^k$ 、 $\text{R}^{k'}$ 、 $\text{R}^m$ 、 $\text{R}^{m'}$ は、前記 $\text{R}^i$ 、 $\text{R}^{i'}$ 、 $\text{R}^j$ 、 $\text{R}^{j'}$ と同じ意味を表わす。ただし、 $\text{R}^k$ 、 $\text{R}^{k'}$ 、 $\text{R}^m$ 、 $\text{R}^{m'}$ は、本群（第七群）から選択される置換基によって置換された脂肪族炭化水素基を表わさないものとする。)

25 本明細書中、「置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環」における「3～8員の単環式炭素環もしくは複素環」としては、例

えば一部または全部が飽和されていてもよいC 3～8の単環式炭素環アリール、または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環アリール、その一部または全部が飽和されている複素環等が挙げられる。

5 前記「一部または全部が飽和されていてもよいC 3～8の単環式炭素環アリール」としては、例えばシクロプロパン、シクロプロタン、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン等が挙げられる。また、前記「1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環アリール」としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、インチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン等が挙げられる。前記「1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環アリール」のうち、その一部または全部が飽和されている複素環としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ペーヒドロピリミジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリダジン、ペーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピ

ン、テトラヒドロアゼピン、パーキドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーキドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーキドロオキセピン、  
5 チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーキドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒ  
10 ドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサゼピン、  
15 テトラヒドロオキサゼピン、パーキドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーキドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジン、テトラヒ  
20 ドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーキドロチアゼピン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン等が挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環」における「3～8員の単環式炭素環または複素環」として好ましくは、5～6員の環状基であり、より好ましくは、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラ

ン、オキサゾール、チオフェン、ピロール、チアゾール、イミダゾールであり、特に好ましくは、ベンゼンである。

本明細書中、「置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環」における「置換基」としては、例えばC 1～8アルキル基、前記第一群から選択される置換基、下記第八群から選択される置換基等が挙げられる。

＜第八群＞

(1)−OR<sup>n</sup>、(2)−NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>、(3)−COOR<sup>n</sup>、(4)−SR<sup>n</sup>、(5)−CONR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>、

10 [基中、R<sup>n</sup>、R<sup>o</sup>およびR<sup>o</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、フェニル基、またはフェニル基で置換されていてもよいC 1～8アルキル基を表わすか、R<sup>o</sup>とR<sup>o</sup>は隣接する窒素原子と一緒にになって、(1)−C 2～6アルキレン、(2)−(C 2～6アルキレン)−O−(C 2～6アルキレン)−、(3)−(C 2～6アルキレン)−S−(C 2～6アルキレン)−、(4)−(C 2～6アルキレン)−NR<sup>N2</sup>−(C 2～6アルキレン)−(基中、R<sup>N2</sup>は、前記と同じ意味を表わす。)を表わす。]

本明細書中、R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としての「置換基を有していてもよい環状基」は、前記R<sup>a</sup>、R<sup>a</sup>’、R<sup>b</sup>、R<sup>b</sup>’、R<sup>N1</sup>で示される「置換基を有していてもよい環状基（環1）」と同じ意味を表わす。該「置換基を有していてもよい環状基」の「環状基」として好ましくは、5～10員の単環または二環式の環状基であり、より好ましくは、ベンゼン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、チオフェン、ピラゾール、イソチアゾール、チアゾール、イミダゾール、フラン、ジヒドロピラゾール、キノリン、ベンゾジオキサン、ジオキサインダン、ベンゾフラン、ピリジンであり、特に好ましくは、ベンゼン、ピリジン、ピラゾールである。

本発明において、R<sup>1</sup>基として好ましくは、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基であり、より好ましくは、置換基を有していてもよい3～15員の単環または二環式の環状基を置換基として有していてもよい、C1～6アルキル基である。前記置換基を有していてもよい3～15員の単環または5二環式の環状基を置換基として有していてもよい、C1～6アルキル基として、好ましくは、－(C1～6アルキル基)－(置換基を有していてもよいベンゼン)、－(C1～6アルキル基)－(置換基を有していてもよいピラゾール)、－(C1～6アルキル基)－(置換基を有していてもよいピリジン)、－(C1～6アルキル基)－(置換基を有していてもよいC3～6シ10クロアルキル)、－(C1～6アルキル基)－(置換基を有していてもよいC4～6シクロアルケニル)、－(C1～6アルキル基)－(置換基を有していてもよいチアゾール)、－(C1～6アルキル基)－(置換基を有していてもよいフラン)、－(C1～6アルキル基)－(置換基を有していてもよいイソキサゾール)、－(C1～6アルキル基)－(置換基を有していてもよいチオフェン)、－(C1～6アルキル基)－(置換基を有していてもよいキノリン)、－(C1～6アルキル基)－(置換基を有していてもよいベンゾジオキサン)、－(C1～6アルキル基)－(置換基を有していてもよいジオキサインダン)、－(C1～6アルキル基)－(置換基を有していてもよいベンゾフラン)、－(C1～6アルキル基)－(置換基を有してい15てもよいオキサジアゾール)、－(C1～6アルキル基)－(置換基を有していてもよいピロール)、－(C1～6アルキル基)－(置換基を有していてもよいジヒドロベンゾジオキシン)、－(C1～6アルキル基)－(置換基を有していてもよいピラゾール)、－(C1～6アルキル基)－(置換基を有していてもよいイミダゾール)、－(C1～6アルキル基)－(置換基20を有していてもよいイソチアゾール)、－(C1～6アルキル基)－(置換基を有していてもよいジヒドロピラゾール)であり、

より好ましくは、ベンジルまたは以下の式



(式中、ring1は前記「置換基を有していてもよい環状基（環1）」を表わし、ring2は前記「置換基を有していてもよい環状基（環2）」を表わし、 $Y^A$ は、結合手、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-NR^f-$ 、 $-CO$   
 5  $NR^f-$ 、 $-NR^eCO-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CONR^fCH_2-$ 、 $-CH_2CONR^h-$ 、 $-CH_2NR^gCO-$ 、 $-NR^eC$   
 10  $OCH_2-$ 、 $-NR^eSO_2-$ 、 $-SO_2NR^f-$ 、 $-SO_2NR^fCH_2-$ 、 $-CH_2SO_2NR^h-$ 、 $-CH_2NR^gSO_2-$ 、または $-NR^eSO_2CH_2-$ を表わし、 $R^f$ 、 $R^e$ 、 $R^h$ および $R^g$ はいずれも前記と同じ意味を表わす。)で示されるものである。

ここで、 $Y^A$ として好ましくは、結合手、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 等が挙げられる。ring1およびring2として好ましくは、「5～10員の炭素環アリールまたは複素環アリール」等が挙げられる。「5～10員の炭素環アリールまたは複素環アリール」として、より好ましくは、例えば、「5～6員の炭素環アリールまたは複素環アリール」等が挙げられ、特に好ましくは、例えば、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、  
 15 トリアジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール環等が挙げられる。前記したように、これらの環状基は置換基を有していてもよいが、特に、ring2に、保護されていてもよいカルボキシ基、アミド基またはスルホンアミド基等の酸性基が置換したものが好ましい。また、ring1

ing 1 および ring 2 の置換基としては、例えば、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルカノイルアミド基等が挙げられ、より好ましい置換基としては、例えば、脂肪族炭化水素基、アルコキシ基等が挙げられる。本発明においては、これらの組み合わせを有する R<sup>1</sup> 基がより好ましい。特に好ましくは、1, 3-チアゾール-2-イルメチル基、1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イルメチル基、2-(4-イソプロピル-ベンジル)-プロピル基、2, 4, 6-トリメトキシベンジル基、2, 4-ジメトキシベンジル基、2, 6-ジメトキシベンジル基、2-フェニルイミダゾール-5-イルメチル基、2-フェニルエチル基、2-ベンジルオキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-(フラン-2-イル)-2-プロペニル基、3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イルメチル基、3-シアノベンジル基、3-フェニルピラゾール-4-イルメチル基、3-フェニルプロピル基、3-フェノキシベンジル基、4-(3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピルオキシ)ベンジル基、4-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)シクロヘキシ-3-エン-1-イルメチル基、4-(4-メチルスルホニルアミノ)-フェノキシベンジル基、4-(N, N-ジメチルアミノ)ベンジル基、4-(ジヒドロキシボリル)ベンジル基、4-(メチルカルボニルアミノ)ベンジル基、4-クロロベンジル基、4-フェニルベンジル基、4-フェノキシベンジル基、4-フルオロベンジル基、6-メチル-2, 2-ジメチルシクロヘキシ-1-エン-1-イルエチル基、キノリン-2-イルメチル基、ジオキサインダン-4-イルメチル基、シクロプロパン-1-イルメチル基、チオフェン-2-イルメチル基、フラン-2-イルメチル基、ベンジル基、ベンゾジオキサン-6-イルメチル基、ベンゾフラン-2-イルメチル基である。

本明細書中、環 A で示される「置換基を有していてもよい 3~15 員含窒

素单環、二環、または三環式複素環」の「3～15員含窒素单環、二環、または三環式複素環」としては炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子含み、さらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい单環、二環、または三環式複素環を表わす。「3～15員含窒素单環、二環、または三環式複素環」としては、「3～15員含窒素不飽和複素環」、「3～15員含窒素飽和複素環」が挙げられる。

「3～15員含窒素不飽和複素環」としては、例えばピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒド

ロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン等が挙げられる。

5 また、「3～15員含窒素飽和複素環」としては、アジリジン、アゼチジン、アゾカン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロジアゼピン、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、パーヒドロインダゾール、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロカルバゾール、パーヒドロアクリジン、

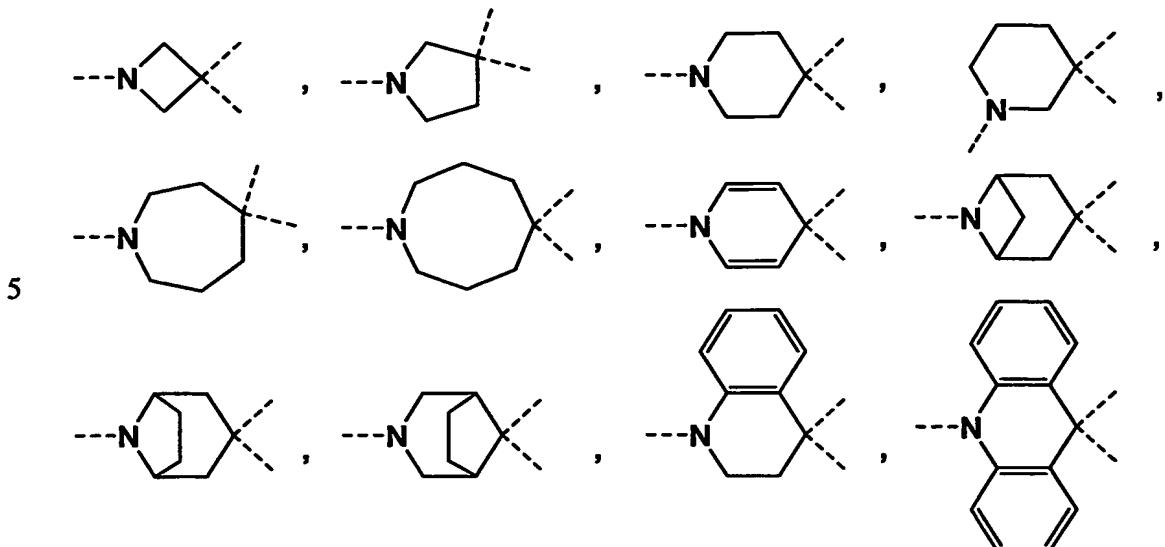


等が挙げられる。

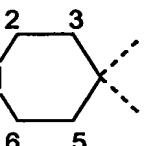
環Aで示される「3～15員含窒素単環、二環、または三環式複素環」と

して好ましくは、「4～8員含窒素単環式複素環」または「9～15員含窒素二環または三環式複素環」が挙げられる。

具体的には



等が挙げられる。

ただし、環Aが  を表わす場合、環AはR<sup>1</sup>以外に置換基を

有するものとする。すなわち、環Aがピペリジンの場合、環Aは2, 3, 5  
10 または6位の少なくとも1箇所に置換基を有する。ここで、これらの化合物  
表記のうち、窒素原子に結合する点線はR<sup>1</sup>結合部位を表わし、その他の点線  
は環Bとのスピロ結合を表わす。

環Aは置換可能な位置に1～5個の置換基を有していてもよい。環Aにおける「置換基」としては、例えば、下記第九群から選択される置換基、または  
15 下記第九群から選ばれる置換基を1～5個有していてもよい直鎖状または  
分枝状のC1～8炭化水素基等が挙げられる。

<第九群>

(1)ハロゲン原子（例えば、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素原子）、(2)−OR<sup>x</sup>、

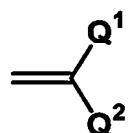
(3)  $-\text{COR}^x$ 、(4)  $-\text{CONR}^x\text{R}^{x'}$ 、(5)  $-\text{COOR}^x$ 、(6)  $-\text{NR}^x\text{R}^{x'}$ 、(7)  $-\text{NR}^x\text{COR}^{x'}$ 、(8)  $-\text{SO}_2\text{R}^y$ 、(9)  $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^{x'}$ 、(10)  $-\text{NR}^x\text{SO}_2\text{R}^y$ 、(11) オキソ基、(12)  $=\text{NR}^t$

(基中、 $\text{R}^x$  および  $\text{R}^{x'}$  はそれぞれ独立して、水素原子、直鎖状または分枝状の C 1 ~ 8 炭化水素基を表わし、 $\text{R}^y$  は直鎖状または分枝状の C 1 ~ 8 炭化水素基を表わし、 $\text{R}^t$  は水素原子、直鎖状または分枝状の C 1 ~ 8 炭化水素基、保護されていてもよい水酸基を表わす。]

ここで、「直鎖状または分枝状の C 1 ~ 8 炭化水素基」は前記と同じ意味を表わす。保護されていてもよい水酸基は、前記第二群に挙げられた、 $-\text{OR}^a$  (基中の記号は前記と同じ意味を表わす。) と同じ意味を表わす。

本発明において、環 A の置換基として好ましくは、メチル、メトキシ、カルボキシである。

本明細書中、置換基を有していてもよい環 B における「置換基」としては、例えば置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい環状基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、または



(式中、 $Q^1$  および  $Q^2$  はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい環状基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、または置換されていてもよいカルバモイル基を表わす。) 等が挙げられる。

ここで、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基は、前記第二群に挙げられた、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{COOR}^a$ 、 $-\text{CONR}^b\text{R}^{b'}$  [基中の記号は前記と同じ意味を表

わす。】と同じ意味を表わす。また、「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」が挙げられる。「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」は前記と同じ意味を表わす。該「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」としてはR<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」と同じ意味を表わす。ここで「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」は前記と同じ意味を表わす。

「置換基を有していてもよい環状基」は、前記第二群における「置換基を有していてもよい環状基（環1）」と同じ意味を表わす。

10 本明細書中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>としてはそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい環状基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、または置換されていてもよいカルバモイル基等が挙げられる。

15 ここで、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基は、前記第二群に挙げられた、—OR<sup>a</sup>、—COOR<sup>a</sup>、—CONR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>’（基中の記号は前記と同じ意味を表わす。）と同じ意味を表わす。

また、「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」が挙げられる。「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」は前記と同じ意味を表わす。該「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」としてはR<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」と同じ意味を表わす。

20 ここで「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」は前記と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい環状基」は、前記第二群における「置換基を有していてもよい環状基（環1）」と同じ意味を表わす。

本発明において、環Bの置換基として好ましくは、置換基を有していてもよい4～6員の炭素環、置換基を有していてもよいC 1～6の脂肪族炭化水素基であり、より好ましくは、- (置換基を有していてもよいC 1～6アルキル)、- (置換基を有していてもよいC 2～6アルケニル)、- (置換基を有していてもよいC 2～6アルキニル)、- (置換基を有していてもよいベンゼン)、- (置換基を有していてもよいC 1～6アルキル) - (置換基を有していてもよいC 4～6シクロアルキル)、- (置換基を有していてもよいC 1～6アルキル) - (置換基を有していてもよいC 4～6シクロアルケニル)、- (置換基を有していてもよいC 1～6アルキル) - (置換基を有していてもよいC 1～6アルキル) - (置換基を有していてもよいC 1～6アルキル) - (置換基を有していてもよいベンゼン)、- (置換基を有していてもよいC 1～6アルキル) - (置換基を有していてもよいC 1～6アルキル) - NHCOO- (置換基を有していてもよいC 1～6アルキル) - (置換基を有していてもよいベンゼン) であり、特に好ましくは、- (置換基を有していてもよいC 1～6アルキル)、- (置換基を有していてもよいC 1～4アルキル) - (C 4～6シクロアルキル)、- (置換基を有していてもよいC 1～6アルキル) - (置換基を有していてもよいC 4～6シクロアルケニル)、- (置換基を有していてもよいC 1～6アルキル) - (テトラヒドロピラニル)、- (置換基を有していてもよいC 1～4アルキル) - (ベンゼン)、である。とりわけ、プロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロブチル(ヒドロキシ)メチル基、シクロペンチル(ヒドロキシ)メチル基、シクロヘキシル(ヒドロキシ)メチル基、テトラヒドロピラン-4-イル(ヒドロキシ)メチル基、ベンジル基、フェニルエチル基が好ましい。

25 本発明において、置換基を有していてもよい環状基(環2)の好ましい置換基として挙げられる「保護されていてもよいカルボキシ基」は、前記第二

群に挙げられた—COOR<sup>a</sup>（基中の記号は前記と同じ意味を表わす。）が挙げられる。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、1体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号  は紙面の向こう側（すなわち $\alpha$ —配置）に結合していることを表わし、 は紙面の手前側（すなわち $\beta$ —配置）に結合していることを表わし、 は $\alpha$ —配置、 $\beta$ —配置、またはそれらの混合物であることを表わし、 は、 $\alpha$ —配置と $\beta$ —配置の混合物であることを表わす。

一般式（I）で示される化合物は、公知の方法で塩に変換される。塩としては薬理学的に許容される塩が好ましい。

薬理学的に許容される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、20 アンモニウム塩、アミン塩、酸付加塩等が挙げられる。

薬理学的に許容される塩は、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（四級アンモニウム塩等）、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルア25 ミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノー

ルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩が挙げられる。

酸付加塩は水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

一般式(I)で示される化合物およびそれらの塩は、溶媒和物に変換することもできる。

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系の溶媒(例えば、エタノール等)のような溶媒和物が挙げられる。

一般式(I)で示される化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩はすべて好ましい。具体的には、実施例に記載した化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩が挙げられる。

さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、R<sup>0</sup>基によって四級化されたものを表わす。

R<sup>0</sup>基は、C1～8アルキル基、またはフェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わす。

本発明化合物は任意の方法でN-オキシドにすることができる。N-オキシドとは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が酸化されたものを表わす。

また、一般式(I)で示される化合物(化合物(I))のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換される化

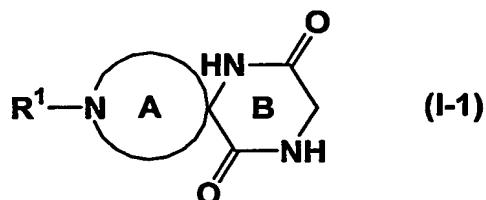
合物をいう。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)がアミノ基を有する場合、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；化合物(I)が水酸基を有する場合、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイ化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；化合物(I)がカルボキシ基を有する場合、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、化合物(I)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、化合物(I)のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

#### [本発明化合物の製造方法]

一般式(I)で示される化合物は、公知の方法、例えば、以下に示す方法、これらに準ずる方法、実施例に示す方法または Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載された方法等を適宜改良し、組み合わせることによって製造することができる。なお、以下の各製造方法にお

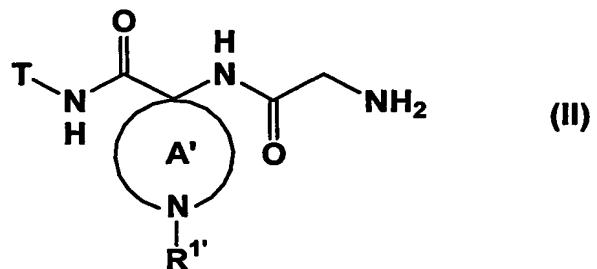
いて、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式（I）の塩として記載したものが用いられる。

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>がともに水素原子を表わす一般式（I-1）



5

（式中、すべての記号は前記1の記載と同じ意味を表わす。）で表される化合物は、一般式（II）



（式中、Tは、C 1～4アルキル基、C 5～6の単環式炭素環、またはC 5～6の単環式炭素環または1～2個の窒素原子および／または1個の酸素原子を含む5～6員環の単環複素環によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、R<sup>1'</sup>、環A'はそれぞれR<sup>1</sup>、環Aと同じ意味を表わす。ただし、R<sup>1</sup>または環A'が、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、またはチオール基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は、前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物を、環化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この環化方法は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル等）中、三級アミン（トリエチルアミン、ジイソプロピルエ

チルアミン等) を用いるか、酸(酢酸、トリフルオロ酢酸等) を用いるか、または用いないで 60 ~ 120 °C に加熱することにより行なわれる。この反応は、T 基の切断と同時に環化される反応である。

また必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩 5 に変換する操作を行なってもよい。

保護基の脱保護反応は公知であり、以下の方法で行なうことができる。

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、t-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル (Bn) 基、フェナシル基等が挙げられる。

10 水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、t-ブチルジメチルシリル (TBDMs) 基、t-ブチルジフェニルシリル (TBDPs) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Aloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Trroc) 基等が挙げられる。

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Aloc) 基、1-メチル-1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基等が挙げられる。

チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル (MOM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、ジフェニルメチル基、アセチル (Ac) 基が挙げられる。

カルボキシル基、水酸基、アミノ基、またはチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

5 カルボキシル基、水酸基、アミノ基、またはチオール基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- 10 (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いる脱保護反応、
- (6) 金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

15 (1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）、または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

20 (2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルシル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。

25 (3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、ア

ルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸、またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム一炭素、  
5 パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～20  
0℃の温度で行なわれる。

（4）シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。  
10

（5）金属を用いる脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40℃の温度で行なわれる。  
15

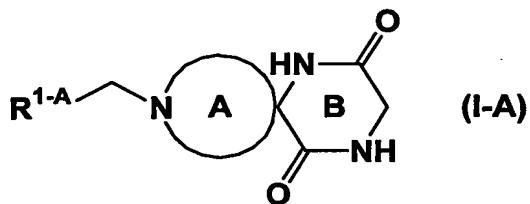
（6）金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水、またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（水素化トリプチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等）および/または有機酸塩（2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（トリフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0）、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）、酢酸パラジウム（II）、塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I）等）を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。  
20  
25

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic

Synthesis, Wiley, New York, 1999 に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

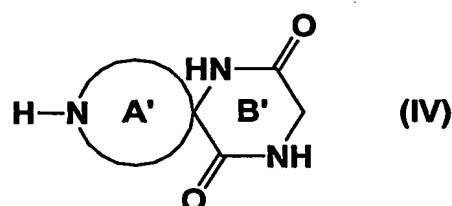
5 また、一般式 (I) で示される化合物のうち、R<sup>1</sup>が置換されていてもよい脂肪族炭化水素を表わし、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>がともに水素原子を表わし、かつR<sup>1</sup>が窒素原子と-CH<sub>2</sub>-を介して結合する化合物、すなわち一般式 (I-A)



(式中、R<sup>1-A</sup>は置換されていてもよい脂肪族炭化水素を表わす。ただし、R<sup>1-A</sup>はR<sup>1</sup>の主鎖の炭素数が1個減少した脂肪族炭化水素 (R<sup>1-A</sup>の主鎖の炭素数=R<sup>1</sup>の主鎖の炭素数-1) を表わす。その他の記号は、前記と同じ意味を表わす。) は、一般式 (III)



(式中、R<sup>1'-A</sup>はR<sup>1-A</sup>と同じ意味を表わす。ただし、R<sup>1'-A</sup>がカルボキシル基、水酸基、アミノ基、またはチオール基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (IV)



(式中、環B'は環Bと同じ意味を表わす。ただし、環B'がカルボキシル基、

水酸基、アミノ基、またはチオール基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

5 還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等）中、還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下、0～40℃の温度で行なわれる。

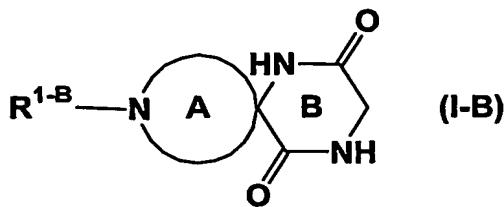
10 さらに、一般式（I）で示される化合物は、一般式（V）



（式中、Xは脱離基（例えば、ハロゲン原子、メシリ酸エステル、またはトリル酸エステル等）を表わし、他の記号は、前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物と一般式（IV）で示される化合物を反応させ、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ（炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等）およびヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウム存在下または非存在下、100～150℃の温度で行なわれる。

20 一般式（I）で示される化合物のうち、R<sup>1</sup>が、一部または全部が飽和したC3～15の単環、二環または三環式炭素環アリールまたは一部または全部が飽和した1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環、または三環式ヘテロ環アリールを表わし、かつR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>がともに水素原子を表わす化合物、すなわち一般式（I-B）



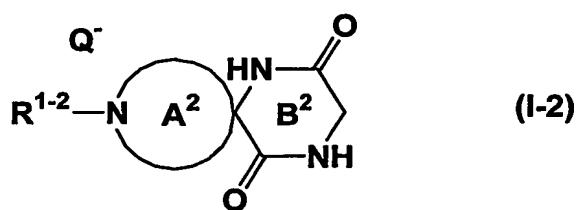
(式中、 $R^{1-B}$ は、環1を表わし、かつ一部または全部が飽和したC3～15の単環、二環または三環式炭素環アリールまたは一部または全部が飽和した1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む3～15員の単環、二環、または三環式ヘテロ環アリールを表わす。他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(VI)



(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と一般式(IV)で示される化合物を還元的アミノ化反応に付すことにより製造することができる。

還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等)中、還元剤(水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等)の存在下、0～40°Cの温度で行なわれる。

一般式(I)で示される本発明化合物のうち、少なくとも1つの窒素原子が四級アンモニウム塩を表わす化合物、すなわち一般式(I-2)



(式中、 $R^{1-2}$ 、環A<sup>2</sup>、環B<sup>2</sup>は、 $R^1$ 、環A、環Bと同じ意味を表わす。ただし、少なくとも1つの窒素原子が四級アンモニウム塩を表わすものとし、Qは、ハロゲン原子を表わすものとする。)で示される化合物は、一般式(I)で示される化合物を一般式(VII)

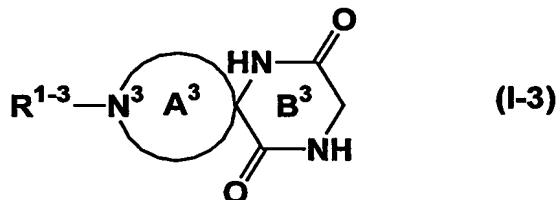
5



(式中、 $R^0$ は、C1～4アルキル基またはフェニル基によって置換されたC1～4アルキル基を表わし、Qはハロゲン原子を表わす。)で示される化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒(アセトン、ジメチルホルムアミド、メチルエチルケトン等)中、0～40℃の温度で行なわれる。

一般式(I)で示される本発明化合物のうち、少なくとも1つの窒素原子がN-オキシドを表わす化合物、すなわち一般式(I-3)

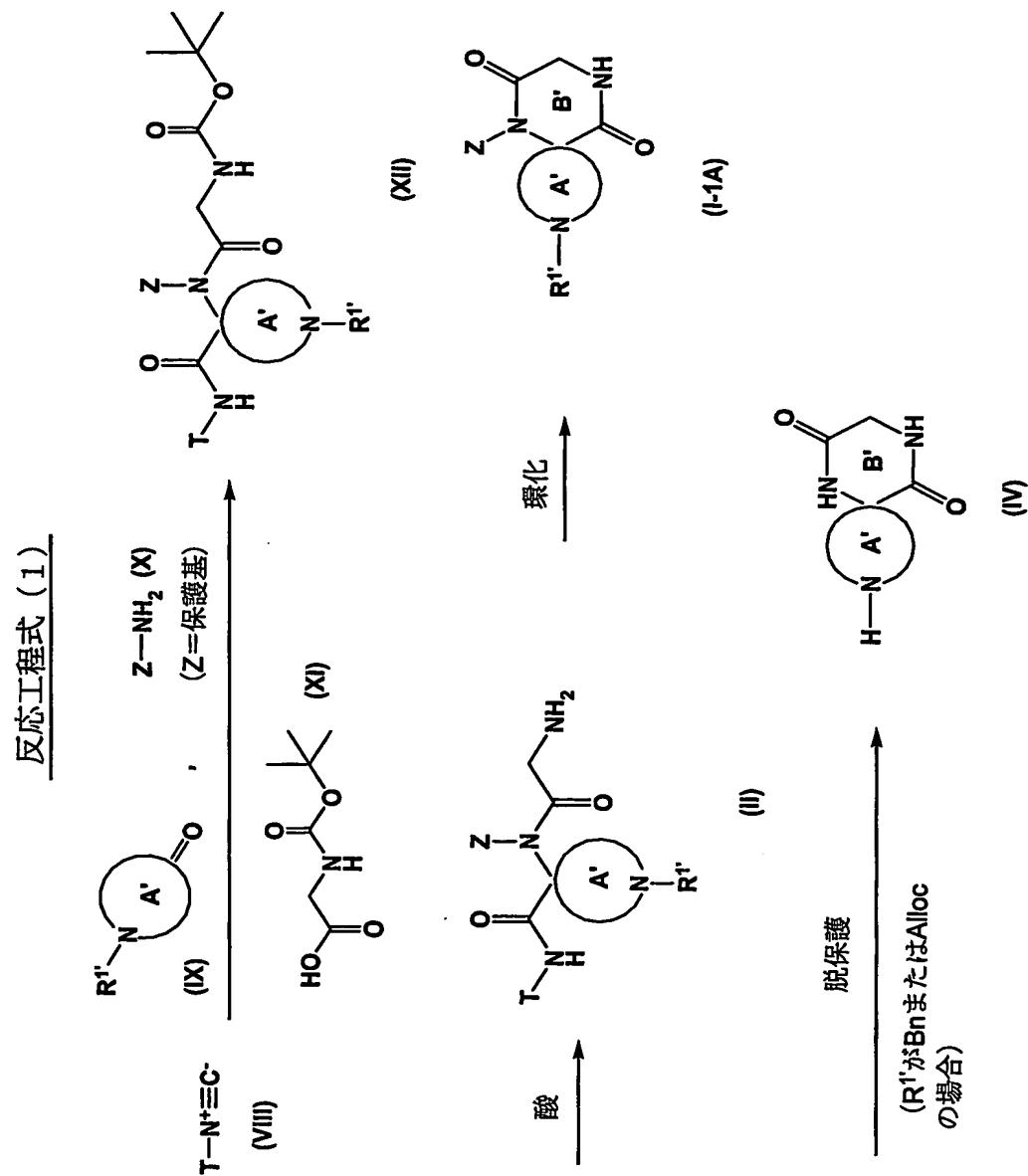


(式中、 $R^{1-3}$ 、環A<sup>3</sup>、環B<sup>3</sup>は、 $R^1$ 、環A、環Bと同じ意味を表わし、N<sup>3</sup>は、窒素原子を表わす。ただし、少なくとも1つの窒素原子がN-オキシドを表わすものとする。)で示される化合物は、一般式(I)で示される化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。

この酸化反応は公知であり、例えば、適当な有機溶媒(ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、t-ブチルアルコール等)中で、過剰の酸化剤(過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、亜硝酸アシル、過ホウ酸ナトリウム、過酸(例えば、3-クロロ過安息香酸、過酢酸等)、オキソ(ポタシウムパーオキシモノスルフェートの商品名)、過マンガン酸カリウム、

クロム酸等) の存在下、20～60℃の温度で反応させることにより行なわれる。

一般式 (II) および一般式 (IV) で示される化合物は、次に示す反応工程式 (1) によって製造することができる。



反応工程式 (1) 中の各反応はそれぞれ公知の方法によって行なわれる。また、反応工程式において、出発物質として用いる一般式 (VIII)、一般式 (I

X)、一般式 (X) および一般式 (XI) で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載された方法等を組み合わせて用い

5 ることで容易に製造することができる。

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常

10 圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィー、または洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

15 本発明におけるその他の出発物質および各試薬は、それ自体が公知であるか、または公知の方法によって製造することができる。

#### [毒性]

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

20

#### 産業上の利用可能性

##### [医薬品への適用]

ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、一般式 (I) で示される本発明化合物は、ケモカインレセプターに拮抗するので、各種炎症性疾患（喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等）、免疫疾患（自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、

多発性硬化症等)、ヒト免疫不全ウィルス感染症(後天性免疫不全症候群等)、アレルギー疾患(アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等)、虚血再灌流傷害の抑制、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、または癌転移等の予防および/または治療に有用である。

また、一般式(I)で示される本発明化合物は、CCR5介在性疾患の予防および/または治療に有用である。CCR5介在性疾患とは、CCR5又はCCR5遺伝子に起因するあるいは関係する疾患のすべてを含む。

一般式(I)で示される本発明化合物またはそれらの塩を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与(好ましくは、静脈内投与)されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質は

そのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（纖維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、  
5 安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆してもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含さ  
10 れる。

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノール、またはそれらの混液等）に溶解、懸濁、または乳化される。さらにこの液剤は、湿润剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、すべての注射剤を含有する。例えば、筋肉への注射剤、静脈内への注射剤、静脈内への点滴剤等を含む。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁、または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。

これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

5 非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。ス10 プレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

本発明の一般式 (I) で示される化合物またはそれらの塩は、他の薬剤、例えば、HIV 感染の予防および／または治療剤（特に、AIDS の予防および／または治療剤）と組み合わせて用いてもよい。この場合、これらの薬15 物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、溶解補助剤、希釈剤等と混合して製剤化し、HIV 感染の予防および／または治療のための医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。

本発明の一般式 (I) で示される化合物またはそれらの塩は、他の HIV 感染の予防および／または治療剤（特に、AIDS の予防および／または治療剤）に対して耐性を獲得した HIV-1 に対して感染阻害作用を有する。従って、他の HIV 感染の予防および／または治療剤が効果を示さなくなつた HIV 感染者に対しても用いることができる。この場合、本発明化合物を20 単剤で用いても良いが、感染している HIV-1 株が耐性を獲得した HIV 感染の予防および／または治療剤またはそれ以外の薬剤と併用して用いても良い。

本発明は一般式（I）で示される化合物またはそれらの塩とHIV感染を阻害しない薬物を組み合わせてなり、単剤よりもHIV感染の予防および/または治療効果が増強されたものをも含む。

本発明の一般式（I）で示される化合物またはそれらの塩と組み合わせて用いられる他のHIV感染の予防および/または治療剤の例としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、ケモカイン拮抗剤（例えば、CCR2拮抗剤、CCR3拮抗剤、CCR4拮抗剤、CCR5拮抗剤、CXCR4拮抗剤等）、フェージョン阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV-1の表面抗原に対する抗体、およびHIV-1のワクチン等が挙げられる。

逆転写酵素阻害剤として、具体的には、（1）核酸系逆転写酵素阻害剤のジドブジン（商品名：レトロビル）、ジダノシン（商品名：ヴァイデックス）、ザルシタビン（商品名：ハイビッド）、スタブジン（商品名：ゼリット）、ラミブジン（商品名：エピビル）、アバカビル（商品名：ザイアジェン）、アデフォビル、アデフォビル ジピボキシル、エントリシタビン（商品名：コビラシル）、PMPA（商品名：テノフォビル）等、（2）非核酸系逆転写酵素阻害剤のネビラビン（商品名：ビラミューン）、デラビルジン（商品名：レスクリプター）、エファビレンツ（商品名：サステイバ、ストックリン）、カプラヴィリン（AG1549）等が挙げられる。

プロテアーゼ阻害剤として、具体的には、インジナビル（商品名：クリキシバン）、リトナビル（商品名：ノービア）、ネルフィナビル（商品名：ビラセプト）、サキナビル（商品名：インビラーゼ、フォートベース）、アンブリナビル（商品名：エジネラーゼ）、ロピナビル（商品名：カレトラ）、ティプラナビル等が挙げられる。

ケモカイン拮抗剤としては、ケモカインレセプターの内因性のリガンド、またはその誘導体および非ペプチド性低分子化合物、またはケモカインレセプターに対する抗体が含まれる。

ケモカインレセプターの内因性のリガンドとしては、具体的には、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 、RANTES、SDF-1 $\alpha$ 、SDF-1 $\beta$ 、MCP-1、MCP-2、MCP-4、エオタキシン(Eotaxin)、MDC等が挙げられる。

5 内因性リガンドの誘導体としては、具体的には、AOP-RANTES、Met-SDF-1 $\alpha$ 、Met-SDF-1 $\beta$ 等が挙げられる。

ケモカインレセプターの抗体としては、具体的には、Pro-140等が挙げられる。

CCR2拮抗剤としては、具体的には、WO99/07351号、WO99/40913号、  
10 WO00/46195号、WO00/46196号、WO00/46197号、WO00/46198号、WO00/46199号、WO00/69432号、WO00/69815号、またはBioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803(2000)に記載された化合物等が挙げられる。

CCR3拮抗剤としては、具体的には、DE19837386号、WO99/55324号、  
WO99/55330号、WO00/04003号、WO00/27800号、WO00/27835号、WO00/27843号、  
15 WO00/29377号、WO00/31032号、WO00/31033号、WO00/34278号、  
WO00/35449号、WO00/35451号、WO00/35452号、WO00/35453号、WO00/35454号、  
WO00/35876号、WO00/35877号、WO00/41685号、WO00/51607号、  
WO00/51608号、WO00/51609号、WO00/51610号、WO00/53172号、WO00/53600号、  
WO00/58305号、WO00/59497号、WO00/59498号、WO00/59502号、  
20 WO00/59503号、WO00/62814号、WO00/73327号、またはWO01/09088号に記載された化合物等が挙げられる。

CCR5拮抗剤としては、具体的には、WO99/17773号、WO99/32100号、  
WO00/06085号、WO00/06146号、WO00/10965号、WO00/06153号、WO00/21916号、  
WO00/37455号、EP1013276号、WO00/38680号、WO00/39125号、  
25 WO00/40239号、WO00/42045号、WO00/53175号、WO00/42852号、WO00/66551号、  
WO00/66558号、WO00/66559号、WO00/66141号、WO00/68203号、

JP2000-309598 号、WO00/51607 号、WO00/51608 号、WO00/51609 号、  
WO00/51610 号、WO00/56729 号、WO00/59497 号、WO00/59498 号、WO00/59502  
号、WO00/59503 号、WO00/76933 号、WO98/25605 号、WO99/04794 号、  
WO99/38514 号、または Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000)に記載された  
化合物等が挙げられる。

5 CXCR4拮抗剤としては、具体的には、AMD-3100、T-22、KRH-1120、  
または WO00/66112 号に記載された化合物等が挙げられる。

フュージョン阻害剤としては、具体的には、T-20 (pentafuside)、T-  
1249等が挙げられる。

10 HIVインテグラーゼ阻害剤としては、L-チコリック酸、Zintev  
ir、L-870810、PL-2500、Compound B、およびc-  
2507等が挙げられる。

以上の併用薬剤は例示であって、本発明はこれらに限定されるものではない。

15 代表的な逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の通常の臨床投与量  
は、例えば、以下に示すとおりであるが、本発明はこれらに限定されるもの  
ではない。

ジドブジン：100mg カプセル、1回 200mg、1日 3回；

300mg 錠剤、1回 300mg、1日 2回；

20 ジダノシン：25～200mg 錠剤、1回 125～200mg、1日 2回；

ザルシタビン：0.375mg～0.75mg 錠剤、1回 0.75mg、1日 3回；

スタブジン：15～40mg カプセル、1回 30～40mg、1日 2回；

ラミブジン：150mg 錠剤、1回 150mg、1日 2回；

アバカビル：300mg 錠剤、1回 300mg、1日 2回；

25 ネビラピン：200mg 錠剤、1回 200mg、14日間 1日 1回、その後 1日 2回；

デラビルジン：100mg 錠剤、1回 400mg、1日 3回；

エファビレンツ：50～200m g カプセル、1回 600m g、1日 1回；  
インジナビル：200～400 カプセル、1回 800m g、1日 3回；  
リトナビル：100m g カプセル、1回 600m g、1日 2回；  
ネルフィナビル：250m g 錠剤、1回 750m g、1日 3回；  
5 サキナビル：200m g カプセル、1回 1,200m g、1日 3回；  
アンプレナビル：50～150m g 錠剤、1回 1,200m g、1日 2回。

#### 【発明の効果】

本発明の一般式（I）で示される化合物もしくはそれらの塩またはそれらのプロドラッグは、ケモカインレセプター（特に、CCR5）を拮抗するの  
10 で、各種炎症性疾患（喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、  
鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等）、免疫疾患（自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症等）、ヒト免疫不全ウィルス感染症（後天性免疫不全症候群等）、アレルギー疾患（アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸  
15 症等）、虚血再灌流傷害の抑制、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、または癌転移等の予防および／または治療に有用である。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、参考例、実施例、製剤例および試験例によって本発明を詳述するが、  
20 本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ  
内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わ  
す。

NMRの箇所に示されているカッコ内は測定に使用した溶媒を示す。

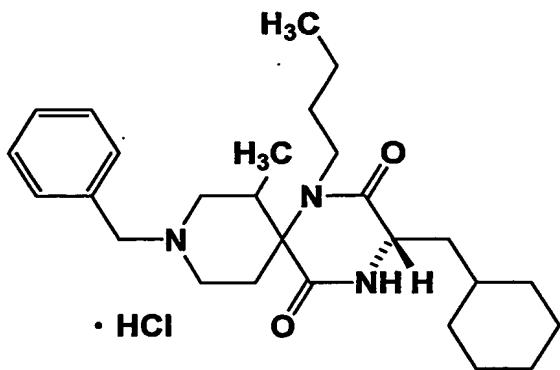
25 また、二種類のジアステレオマーが存在する場合、薄層シリカゲルクロマ  
トグラフィーで、R<sub>f</sub>値が、より小さい化合物を高極性体、より大きい化合

物を低極性体として表わすことがある。

化合物の命名は ACD/Name を用いるか、または IUPAC 命名法に準じて命名した。

### 5 実施例 1 :

(3S) - 9-ベンジル-1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-7-メチル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2, 5-ジオン 塩酸塩



10 1-ベンジル-3-メチル-4-ピペリドン (203 mg)、(2S)-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シクロヘキシルプロパン酸 (307 mg)、および 1.5 当量の n-ブチルアミン (110 mg) のメタノール (20 mL) 溶液に、1.1 当量の 2-モルホリノエチルイソシアニド (154 mg) を加え、50 °C で一晩攪拌した。放冷後、濃塩酸 (1.0 mL) を加え、  
15 60 °C で 2 時間加熱して攪拌した。反応溶液を濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和した。反応溶液をジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、濃縮した。反応混合物に、1.25M 酢酸のトルエン溶液 (3 mL) を加え、100 °C で一晩攪拌した。放冷後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン :  
20 メタノール = 10 : 1) にて精製した。得られた残渣に 4 N 塩化水素酢酸エ

チル溶液を加え、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物（3.8mg）を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.64 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.61-7.48 (m, 5H), 4.38 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.90-3.60 (m, 2H), 3.50-3.10 (m, 3H), 2.70-2.40 (m, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 14H), 1.00-0.80 (m, 8H)。

#### 実施例1 (1) ~ (7) :

1-ベンジル-3-メチル-4-ピペリドンまたは相当する化合物を用いて、実施例1と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

#### 実施例1 (1) :

(3S)-8-ベンジル-1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-1,4,8-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン 塩酸塩  
低極性体

TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.82-1.02 (m, 2H), 0.95 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.13-1.39 (m, 6H), 1.42-1.83 (m, 9H), 1.94-2.28 (m, 4H), 3.04 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.45 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.57-3.66 (m, 2H), 3.97 (dd, J=9.0, 4.5 Hz, 1H), 4.23 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J=13.0 Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 5H)。

#### 実施例1 (2) :

(3S)-8-ベンジル-1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-1,4,8-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン 塩酸塩  
高極性体

TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.84-0.97 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.11-1.72 (m, 14H), 1.81 (m, 1H), 2.00-2.17 (m, 4H), 3.05 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.61 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 6.0, 4.5 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.48-7.57 (m, 5H).

実施例 1 (3) :

(7S) - 2-ベンジル - 5-ブチル - 7 - (シクロヘキシルメチル) - 2, 5, 8 - トリアザスピロ [3.5] ノナン - 6, 9 - ジオン

TLC : R<sub>f</sub> 0.78 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.36-7.20 (m, 5H), 3.99 (brd, J = 9.0 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.68 (brd, J = 9.0 Hz, 1H), 3.65 (brd, J = 9.0 Hz, 1H), 3.57 (brd, J = 9.0 Hz, 1H), 1.79-1.50 (m, 7H), 1.49-1.32 (m, 4H), 1.30-1.10 (m, 4H), 1.01-0.80 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

15

実施例 1 (4) :

(8S) - 2-ベンジル - 6-ブチル - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 2, 6, 9 - トリアザスピロ [4.5] デカン - 7, 10 - ジオン 塩酸塩

低極性体

TLC : R<sub>f</sub> 0.69 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.62-7.42 (m, 5H), 4.59 (brd, J = 12.6 Hz, 1H), 4.45 (brd, J = 12.6 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.96-3.64 (m, 2H), 3.64-3.00 (m, 4H), 2.61-2.36 (m, 2H), 1.84-1.04 (m, 15H), 1.04-0.80 (m, 5H).

25 実施例 1 (5) :

(8S) - 2-ベンジル - 6-ブチル - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 2,

## 6, 9-トリアザスピロ [4. 5] デカシ-7, 10-ジオン 塩酸塩

## 高極性体

TLC : Rf 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.62-7.44 (m, 5H), 4.57 (brd, J = 12.9 Hz, 1H), 4.46 (brd, J = 12.9 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.94-3.02 (m, 6H), 2.74-2.30 (m, 2H), 1.81-1.10 (m, 15H), 1.10-0.82 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

## 実施例 1 (6) :

N-[4-(4-{[ (3S)-1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)

10 -2, 5-ジオキソ-1, 4, 8-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-8-イル] メチル] フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド 塩酸塩

## 低極性体

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.83-1.03 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.14-1.84 (m, 15H), 1.96-2.23 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.50 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.55-3.67 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H)。

## 20 実施例 1 (7) :

N-[4-(4-{[ (3S)-1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)

-2, 5-ジオキソ-1, 4, 8-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-8-イル] メチル] フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド 塩酸塩

## 高極性体

25 TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.84-0.99 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.12-1.74 (m, 14

H), 1.82 (m, 1 H), 1.99-2.17 (m, 4 H), 2.95 (s, 3 H), 3.02-3.21 (m, 2 H), 3.33-3.44 (m, 2 H), 3.60 (dd, J=14.0, 7.0 Hz, 1 H), 3.71 (m, 1 H), 4.11 (dd, J=6.0, 4.5 Hz, 1 H), 4.23 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 4.53 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 7.03 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.06 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.29 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.52 (d, J=9.0 Hz, 2 H)。

5

#### [生物化学的実施例]

一般式 (I) で示される本発明化合物が、CCR5拮抗薬としての活性を有することは、例えば、以下の実験によって証明された。

全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、遺伝子高発現細胞を作製し、常法となっている方法を活用した。また、本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価するために、測定精度の向上および／または測定感度の改良を加えたものである。以下に詳細な実験方法を示す。

#### [実験方法]

##### <本発明化合物の薬理作用>

15 (1) ヒトCCR5遺伝子の単離

ヒト胎盤 cDNA は、Marathon cDNA amplification kit (Clontech) を用いて作製した。PCR プライマーである hCCR5XbaI-F1 : 5' - AGCTAGTC TAGATCCGTTCCCCCTACAAGAAACTCTCC - 3' (配列番号 1) および hCCR5XbaI-R1 : 5' - AGCTAGTCTAGAGTGCA 20 CAACTCTGACTGGGTACACCA - 3' (配列番号 2) は、GenBank U54994 の配列に基づき設計した。

ヒト胎盤 cDNA を鋳型として、Ex Taq (Takara) を用いて、PCR 反応 (95 °C で 2 分 → [95 °C で 30 秒、60 °C で 45 秒、72 度で 1 分] × 35 回) を行なった。增幅した PCR 産物を、1% アガロースゲル電気泳動後、25 QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN) を用いて精製し、制限酵素 XbaI で切断した。切断した断片を、発現ベクター pEF-BOS-bsr に DNA Ligation Kit Ver.2

(Takara) を用いて連結し、大腸菌 DH5a に形質転換した。このプラスミド pEF-BOS-bsr/hCCR5 を調製し、DNA配列を確認した。

#### (2) CHO細胞の培養

CHO-dhfr(-)は、Ham's F-12 (ウシ胎児血清 (10%)、ペニシリン (50 U/m1)、ストレプトマイシン (50 mg/m1) 含有) を用いて培養した。また、形質導入した細胞は、上記にブラストサイジン (5 mg/m1) を添加し、培養した。

#### (3) CHO細胞への形質導入

DMRIE-C reagent (Gibco BRL) を用いて、プラスミド pEF-BOS-bsr/hCCR5 を CHO-dhfr(-)細胞に形質導入した。48時間後、5 mg/m1 のブラストサイジンを含む培地に交換して選択を行ない、安定過剰発現細胞を樹立した。

#### (4) RANTESとCCR5の結合 (RANTESのCaイオン一過性上昇誘導活性) に対する阻害実験

樹立したヒトCCR5安定過剰発現CHO細胞 (CCR5/CHO細胞) を、Ham's F-12 培地およびFBS (10%) に懸濁し、96穴プレートに  $3.0 \times 10^6$  細胞/穴となるように巻き込んだ。37°Cで1日培養した後、培養上清を除去して、Ham's F-12 培地 (Fura-2AM (5 μM)、Probenecid (2.5mM) およびHEPES (20 mM; pH7.4) 含有) を  $80 \mu l$ /穴添加し、遮光状態で、37°Cで1時間インキュベートした。1×Hanks/HEPES (20 mM; pH7.4) 溶液で2回洗浄した後、同溶液を  $100 \mu l$ /穴添加した。

この Fura-2AM を取り込んだCCR5/CHO細胞に対して、試験化合物を添加後3分経過時に、1×Hanks/HEPES (20 mM; pH7.4) 溶液で希釈した組み換えヒトRANTES (PeproTech) を、最終濃度10 nM添加した。ヒトRANTESによって誘導される細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の一過性上昇を、96穴用Ca<sup>2+</sup>検出器 (浜松ホトニクス) を用いて測定し、試験化合物の阻害率 (%) を以下の計算式により算出した。

$$\text{阻害率} = \frac{(E_c - E_a)}{E_c} \times 100$$

$E_c$  : RANTES による  $\text{Ca}^{2+}$  一過性上昇の測定値

$E_a$  : 試験化合物を添加した時の RANTES による  $\text{Ca}^{2+}$  一過性上昇の測定値

5 その結果、本発明化合物は、 $10 \mu\text{M}$ で 50 %以上の阻害を示した。例えば、実施例 1 で製造した化合物は、 $\text{IC}_{50}$  値が  $0.76 \mu\text{M}$  であった。

#### 製剤例 1 :

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100錠を得た。

• (3S) -9-ベンジル-1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-7-メチル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン 塩酸塩	..... 5. 0 g
• カルボキシメチルセルロースカルシウム(崩壊剤)	..... 0. 2 g
• ステアリン酸マグネシウム(潤滑剤)	..... 0. 1 g
• 微結晶セルロース	..... 4. 7 g

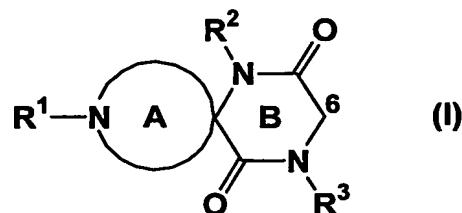
#### 製剤例 2 :

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

• (3S) -9-ベンジル-1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-7-メチル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン 塩酸塩	..... 2. 0 g
• マンニトール	..... 20 g
• 蒸留水	..... 500 ml

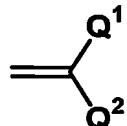
## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



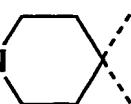
5 (式中、環Aは置換基を有していてもよい3～15員含窒素单環、二環、または三環式複素環を表わし、  
 環Bは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい環状基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、または

10



(式中、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい環状基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基を表わす。) を6位に有していてもよく、

15 R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい環状基を表わし、  
 R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい環状基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、または置換されていてもよい  
 20 カルバモイル基を表わす。

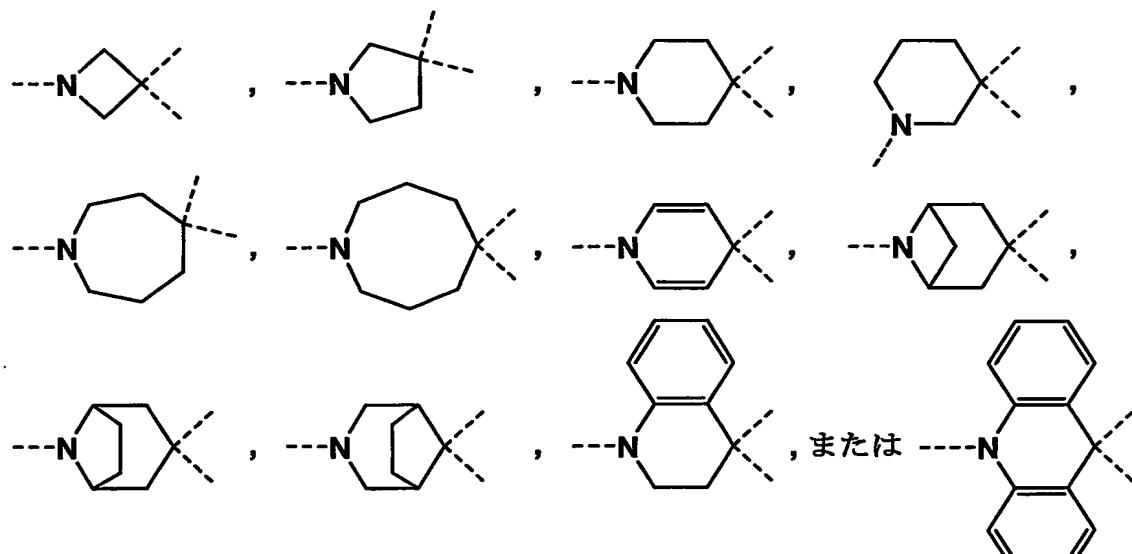
ただし、環Aが  の場合、環AはR<sup>1</sup>以外に置換基を有するものとする。)

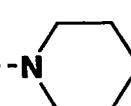
で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

5

2. 環Aが置換基を有していてもよい4～8員含窒素単環式複素環、9～15員含窒素二環もしくは三環式複素環である請求の範囲1記載の化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

10 3. 環Aが



(ただし、環Aが  の場合、環AはR<sup>1</sup>以外に置換基を有する

15 ものとする。) である請求の範囲1記載の化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

4. R<sup>1</sup>が置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基である請求の範囲1記

載の化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

5. 環Bが置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を有する請求の範囲

1 記載の化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラ  
5 ッグ。

6.  $R^3$ が水素原子である請求の範囲 1 記載の化合物、それらの塩、それらの  
溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

10 7. 請求の範囲 1 記載の化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそ  
れらのプロドラッグを有効成分として含有してなる医薬組成物。

8. ケモカインレセプター拮抗剤である請求の範囲 7 記載の医薬組成物。

15 9. ケモカインレセプターがCCR5である請求の範囲 8 記載の医薬組成物。

10. CCR5介在性疾患の予防および／または治療剤である請求の範囲 7  
記載の医薬組成物。

20 11. ヒト免疫不全ウィルス感染の予防および／または治療剤である請求の  
範囲 7 記載の医薬組成物。

12. 後天性免疫不全症候群の予防および／または治療剤である請求の範囲  
7 記載の医薬組成物。

25

13. 移植臓器拒絶反応の予防および／または治療剤である請求の範囲 7 記

載の医薬組成物。

14. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、CCR 2 拮抗剤、CCR 3 拮抗剤、CCR 4 拮抗剤、CXCR 4 拮抗剤、フェージョン阻害剤、HIV インテグラーゼ阻害剤、HIV-1 の表面抗原に対する抗体、および HIV-1 のワクチンから選択される 1 種または 2 種以上の剤とを組み合わせてなる医薬。

15. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における CCR 5 介在性疾患の予防および／または治療方法。

16. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における免疫不全ウィルス感染の治療および／または予防方法。

17. CCR 5 介在性疾患の予防および／または治療剤を製造するための、請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用。

18. ヒト免疫不全ウィルス感染の予防および／または治療剤を製造するための、請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用。

配 列 表  
SEQUENCE LISTING

<110> ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> The heterocyclic compound containing nitrogen atom and use thereof

<130> ONF-4969PCT

<150> JP 2003-116235

<151> 2003-4-21

<160> 2

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Forward primer  
hCCR5XbaI

<400> 1

agcttagtcta gatccgttcc cctacaagaa actctcc

37

<210> 2

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Revese primer

hCCR5Xbal

<400> 2

agcttagtcta gagtgaccaa ctctgactgg gtcacca

37

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/005610

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl' C07D471/10, A61K31/499, A61P11/06, 13/12, 1/16, 19/02, 11/02, 27/02, 1/04, 37/02, 17/06, 31/18, 37/08, 9/10, 11/00, 35/04, 3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' C07D471/10, A61K31/499, A61P11/06, 13/12, 1/16, 19/02, 11/02, 27/02, 1/04, 37/02, 17/06, 31/18, 37/08, 9/10, 11/00, 35/04, 3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CASONLINE REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/040227 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 June, 2001 (07.06.01), & EP 1236726 A1	1-10, 17
X	JP 2002-348288 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 December, 2002 (04.12.02), (Family: none)	1-13, 17, 18
X	WO 02/074770 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 September, 2002 (26.09.02), & US 2004/082584 A1	1-10, 17
X	WO 02/074769 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 September, 2002 (26.09.02), & US 2004/106619 A1	1-6, 11-14, 18

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
07 July, 2004 (07.07.04)

Date of mailing of the international search report  
03 August, 2004 (03.08.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No. .

Telephone No. .

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/005610

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Maedaa, K, et al., "Novel Low Molecular Weight Spirodiketopiperazin Derivatives Potently Inhibit R5 HIV-1 Infection through Their Antagonistic Effects on CCR5", Journal of Biological Chemistry, 276(37), pages 35194 to 35200 (2001)	1-6, 11-13, 18
P, X	WO 03/035074 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 01 May, 2003 (01.05.03), (Family: none)	1-7, 11-14, 18

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/005610

**Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.b of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:
  - a. type of material
    - a sequence listing
    - table(s) related to the sequence listing
  - b. format of material
    - in written format
    - in computer readable form
  - c. time of filing/furnishing
    - contained in the international application as filed
    - filed together with the international application in computer readable form
    - furnished subsequently to this Authority for the purposes of search
2.  In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/005610

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 15, 16  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 15 and 16 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/005610

**<Subject of search>**

Claim 1 involves a great number of compounds in its scope. However, only small part of the claimed compounds are disclosed in the meaning within PCT Article 5 and thus claim 1 is not fully supported in the meaning within PCT Article 6.

Such being the case, the search was made based on the parts disclosed in the description and supported thereby, i.e., specific EXAMPLES.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C17 C07D471/10, A61K31/499, A61P11/06, 13/12, 1/16, 19/02, 11/02, 27/02, 1/04, 37/02, 17/06, 31/18, 37/08, 9/10, 11/00, 35/04, 3/10

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C17 C07D471/10, A61K31/499, A61P11/06, 13/12, 1/16, 19/02, 11/02, 27/02, 1/04, 37/02, 17/06, 31/18, 37/08, 9/10, 11/00, 35/04, 3/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CASONLINE REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/040227 A1(小野薬品工業株式会社)2001.06.07 & EP 1236726 A1	1-10, 17
X	JP 2002-348288 A (小野薬品工業株式会社)2002.12.04 (ファミリ ーなし)	1-13, 17, 18
X	WO 02/074770 A1(小野薬品工業株式会社)2002.09.26 & US 2004/08 2584 A1	1-10, 17
X	WO 02/074769 A1(小野薬品工業株式会社)2002.09.26 & US 2004/10 6619 A1	1-6, 11-14, 18

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す  
もの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日  
以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行  
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する  
文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって  
出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論  
の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明  
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以  
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに  
よって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

07.07.2004

## 国際調査報告の発送日

03.8.2004

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

4 P 8213

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	Maedaa, K, et al., "Novel Low Molecular Weight Spirodiketopiperazine Derivatives Potently Inhibit R5 HIV-1 Infection through Their Antagonistic Effects on CCR5", Journal of Biological Chemistry, 276(37), p. 35194-35200 (2001)	1-6, 11-13, 18
P, X	WO 03/035074 A1(小野薬品工業株式会社)2003.05.01(ファミリーなし)	1-7, 11-14, 18

## 第I欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第1ページの1. bの続き）

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際調査を行った。

a. タイプ  配列表  
 配列表に関連するテーブル

b. フォーマット  書面  
 コンピュータ読み取り可能な形式

c. 提出時期  出願時の国際出願に含まれる  
 この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された  
 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出された

2.  さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見：

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 15, 16 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 15, 16 記載の事項は、人の身体の治療による処置方法であることから、国際調査をすることを要しない事項である。

2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

〈調査対象について〉

クレーム1には、非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分に過ぎず、PCT第6条の意味で十分に裏付けられていない。

よって、調査は、明細書に開示され、裏付けられ得ている部分、すなわち、具体的な実施例に基づき行った。